

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 mai 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/044024 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 519/00, A61K 31/551, A61P 25/28, 25/16

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03978

(22) Date de dépôt international :
20 novembre 2002 (20.11.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/15152 23 novembre 2001 (23.11.2001) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : GALLI,
Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucres-
son (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 11, rue Winston
Churchill, F-91300 Massy (FR). LOCHEAD, Alistair
[FR/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont
(FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

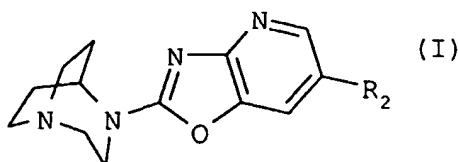
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 4-(OXAZOLOPYRIDIN-2-YL)-1,4-DIAZABICYCLO-[3.2.2]NONANE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 4-(OXAZOLOPYRIDIN-2-YL)-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns a compound of general formula (I), wherein R₂ represents a chlorine atom, a methyl group or a thien-3-yl group. The invention has therapeutic uses.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle R₂ représente un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe thién-3-yle. Application en thérapeutique.

WO 03/044024 A1

BEST AVAILABLE COPY

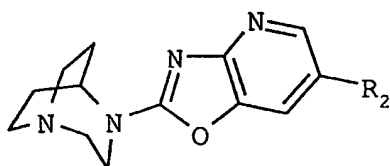
Dérivés de 4-(oxazolopyridin-2-yl)-1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 La présente invention a pour objet des composés, ligands des récepteurs nicotiniques, utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

10

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)

15



(I)

20 dans laquelle R₂ représente un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe thién-3-yle.

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

25

Des composés de formule générale (I) sont suggérés dans la demande de brevet EP-1219622 ; toutefois ils n'y sont pas spécifiquement décrits.

30 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma qui suit.

On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule
35 (V) avec un composé de formule générale (VI) dans laquelle R₂ est tel que défini ci-dessus, et W représente un atome d'halogène ou un groupe méthylsulfanyle.

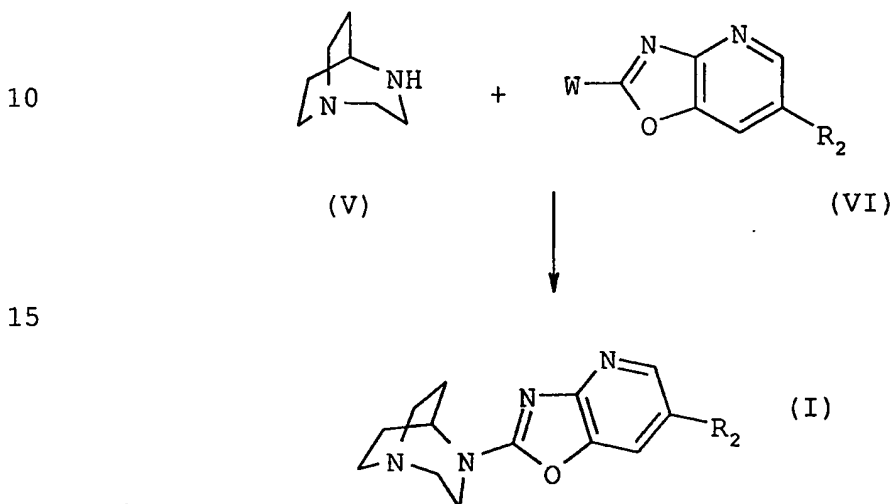
Les composés de formule générale (VI) sont accessibles par

des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple dans *J. Org. Chem.* 1995, **60**(17), 5721.

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite dans *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2311-2320.

5

Schéma



Les composés de formule générale (VI) sont accessibles par des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple dans *J. Org. Chem.* 1995, **60**(17), 5721.

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite dans *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2311-2320.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N., ainsi que, dans certains cas, les spectres de diffraction aux rayons X, confirment les structures des composés obtenus. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

35 Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-(6-thien-3-yl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

- 5 Dans un réacteur de 25 ml on introduit successivement 0,2 g (0,62 mmole) de 4-(6-bromo-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,079 g (0,62 mmole) d'acide 3-thiophèneboronique, 0,024 g de tétrakis(triphénylphosphino)palladium en suspension dans 10 ml de toluène. On
- 10 ajoute ensuite 1 ml d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium et 0,1 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant 12 h.
- On le verse dans 10 ml d'eau, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques sur
- 15 sulfate de magnésium, on les filtre et on les concentre sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur plaque de silice en éluant par un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 0,05 g de produit que l'on dissout dans 10 ml
- 20 d'acétone pour ajouter 0,05 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. On collecte les cristaux par filtration.
- On obtient 0,04 g de produit.
- Point de fusion : 316-319°C.

25

Exemple 2 (Composé N°2).

Bromhydrate de 4-(6-méthyl-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

- 30 Dans un réacteur de 10 ml on introduit sous argon successivement 0,3 g (0,93 mmole) de 4-(6-bromo-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,004 g (0,02 mmole) de diacétate de palladium, 0,022 g (0,08 mmole) de tri(o-tolyl)phosphine en solution dans 2 ml
- 35 de diméthylformamide. On ajoute 0,18 ml (1,3 mmole) de triéthylamine et 0,15 ml (1,11 mmole) de tétraméthylétain, et on chauffe le mélange au reflux pendant 4 h.
- On dilue le milieu réactionnel avec de l'éther éthylique, on le filtre et on concentre le filtrat sous pression

réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur
colonne de gel de silice en éluant par un mélange 92/8/0,8
de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 0,12 g
de produit que l'on dissout dans 20 ml d'acétone pour
5 ajouter 0,24 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33%
dans l'acide acétique. On collecte les cristaux par
filtration.

On obtient 0,12 g de produit.

Point de fusion : 286-287°C.

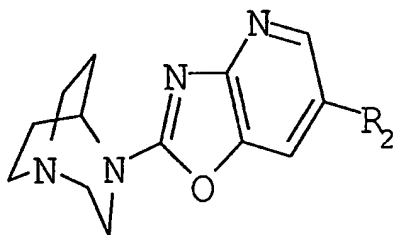
10

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et
les propriétés physiques des trois composés de l'invention.
Dans la colonne "Sel", "HBr" désigne un bromhydrate. Les
rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

15

Tableau

20



(I)

25

N°	R ₂	Sel	F (°C)
1	thién-3-yl	HBr 2:1	316-319
2	CH ₃	HBr 2:1	286-287
3	Cl	HBr 2:1	298-299

- 30 Les composés de la présente invention ont été étudiés quant
à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques
contenant la sous-unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par
Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* (1994), **253**,
261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, **600**, 127.
- 35 On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et
on prélève rapidement la totalité du cerveau, on
l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à
0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min.

On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau (buffy coat) à 40000 G pendant 20 min, on récupère le culot, le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 G avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait incuber 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [³H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement traités avec de la polyéthylènimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 µM ; la liaison non spécifique représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-cytisine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,6 et 10 µM.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α₇, selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, 22, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, 30, 427. On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une

solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron TM dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 µl de [³H]α-bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/CTM préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylènimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α-bungarotoxine à 1 µM finale ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,6 µM.

Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous unités. α7 du récepteur nicotinique.

Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

5

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer. Ils peuvent encore être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

10 Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut
15 envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

20 Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone,
25 hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le trihehenate de glycerol, le stéarylfumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent
30 aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par
35 du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

- 5 Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

- 10 Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

- 15 Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

20

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement

- 30 compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

- 35 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

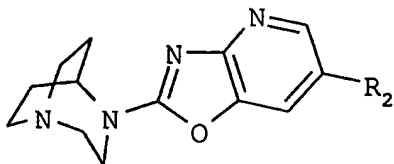
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un

- milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de
- 5 microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.
- 10 Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10 dans laquelle R₂ représente un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe thién-3-yle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un
15 composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 et un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Application No
 PCT/FR 02/03978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D519/00 A61K31/551 A61P25/28 A61P25/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 826 848 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 2 May 1989 (1989-05-02) claim 1	1-3
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 June 2000 (2000-06-15) claims	1-3
E	EP 1 219 622 A (PFIZER PROD INC) 3 July 2002 (2002-07-03) examples 1,8,18-27,29,31-48	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the international search report
7 April 2003		15/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/FR 02/03978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4826848	A	02-05-1989	US 4749702 A	07-06-1988
			AT 56972 T	15-10-1990
			AU 582642 B2	06-04-1989
			AU 5613586 A	23-10-1986
			CA 1271474 A1	10-07-1990
			CN 86102349 A ,B	19-11-1986
			DE 3674448 D1	31-10-1990
			DK 169486 A ,B,	16-10-1986
			EP 0199400 A2	29-10-1986
			ES 8702403 A1	16-03-1987
			FI 861562 A ,B,	16-10-1986
			GR 861014 A1	07-08-1986
			HU 40633 A2	28-01-1987
			IE 59040 B1	15-12-1993
			IL 78487 A	15-12-1989
			JP 2093142 C	18-09-1996
			JP 8000824 B	10-01-1996
			JP 62129282 A	11-06-1987
			KR 9305004 B1	11-06-1993
			NO 861442 A ,B,	16-10-1986
			NZ 215700 A	28-07-1988
			PH 26181 A	18-03-1992
			PT 82368 A ,B	01-05-1986
			SU 1524809 A3	23-11-1989
			US 4689330 A	25-08-1987
			ZA 8602776 A	25-11-1987
WO 0034279	A	15-06-2000	FR 2786770 A1	09-06-2000
			AU 1393000 A	26-06-2000
			EP 1135389 A1	26-09-2001
			WO 0034279 A1	15-06-2000
			JP 2002531565 T	24-09-2002
			US 6407095 B1	18-06-2002
EP 1219622	A	03-07-2002	BR 0106462 A	24-09-2002
			EP 1219622 A2	03-07-2002
			JP 2002255965 A	11-09-2002
			US 2002086871 A1	04-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Indication nationale No
PCT/FR 02/03978

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D519/00 A61K31/551 A61P25/28 A61P25/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 826 848 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 2 mai 1989 (1989-05-02) revendication 1	1-3
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 juin 2000 (2000-06-15) revendications	1-3
E	EP 1 219 622 A (PFIZER PROD INC) 3 juillet 2002 (2002-07-03) exemples 1,8,18-27,29,31-48	1-3



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/04/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Diederer, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Inde nationale No
PCT/FR 92/03978

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4826848 A	02-05-1989	US 4749702 A	07-06-1988
		AT 56972 T	15-10-1990
		AU 582642 B2	06-04-1989
		AU 5613586 A	23-10-1986
		CA 1271474 A1	10-07-1990
		CN 86102349 A , B	19-11-1986
		DE 3674448 D1	31-10-1990
		DK 169486 A , B,	16-10-1986
		EP 0199400 A2	29-10-1986
		ES 8702403 A1	16-03-1987
		FI 861562 A , B,	16-10-1986
		GR 861014 A1	07-08-1986
		HU 40633 A2	28-01-1987
		IE 59040 B1	15-12-1993
		IL 78487 A	15-12-1989
		JP 2093142 C	18-09-1996
		JP 8000824 B	10-01-1996
		JP 62129282 A	11-06-1987
		KR 9305004 B1	11-06-1993
		NO 861442 A , B,	16-10-1986
		NZ 215700 A	28-07-1988
		PH 26181 A	18-03-1992
		PT 82368 A , B	01-05-1986
		SU 1524809 A3	23-11-1989
		US 4689330 A	25-08-1987
		ZA 8602776 A	25-11-1987
WO 0034279 A	15-06-2000	FR 2786770 A1	09-06-2000
		AU 1393000 A	26-06-2000
		EP 1135389 A1	26-09-2001
		WO 0034279 A1	15-06-2000
		JP 2002531565 T	24-09-2002
		US 6407095 B1	18-06-2002
EP 1219622 A	03-07-2002	BR 0106462 A	24-09-2002
		EP 1219622 A2	03-07-2002
		JP 2002255965 A	11-09-2002
		US 2002086871 A1	04-07-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.